



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر

دانشکده پزشکی

پایان نامه دوره دکترای حرفه ای پزشکی:

بررسی رابطه ی سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی

ویتامین D با شدت آسم برونشی در کودکان

بوشهری

دانشجو:صادق گلبینی

استاد راهنما:دکتر گیسو حاتمی

استاد یار گروه اطفال

استاد مشاور آمار:دکتر نیلوفر معتمد

این طرح باتصویب و حمایت مالی حوزه معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر اجرا گردیده است.

مهر ماه ۱۳۹۱

با تشکر از استاد بزرگوارم سرکار

خانم دکتر حاتمی

با تشکر از استاد بزرگوارم سرکار

خانم دکتر معتمد و باتشکر از اساتید

بزرگوارم خانم دکتر قاسمی، خانم

دکتر فیروز بخت، خانم دکتر موسوی

و آقای دکتر کلانتر

چکیده

آسم یکی از شایع ترین بیماری های مزمن در جهان است که هم کودکان و هم بزرگسالان را درگیر می کند اما در عین حال هنوز مطالعات زیادی در جهت شناخت علت های آسم در حال انجام است. داده های اخیر بیانگر ارتباط سطح سرمی ویتامین D با شروع آسم و مارکرهای شدت بیماری در کودکان آسمی می باشد.

در این مطالعه ارتباط سطح سرمی ویتامین D با شدت آسم در کودکان بررسی می شود.

روشها

در یک مطالعه توصیفی تحلیلی از نوع مقطعی ۲۰۰ کودک مبتلا به آسم ۱۲-۳ ساله و ۲۰۰ کودک سالم از مورد بررسی قرار گرفتند. سطح ویتامین D در دو گروه مورد مقایسه قرار گرفت. ارتباط سطح ویتامین D با تعداد ائوزینوفیل و total IgE مورد ارزیابی قرار گرفت.

نتایج

لگاریتم سطح سرمی ویتامین D در دو گروه مقایسه شد (گروه آسمی: 1.24 ± 0.23 و در گروه کنترل: 1.33 ± 0.24) که در سطح ۰.۰۵ اختلاف معنی داری وجود داشت. ارتباط معنی داری بین سطوح ویتامین D و آسم دیده شد. بر اساس چارک ویتامین D ارتباط معنی داری بین سطوح ویتامین D با BMI و بستری بیمارستانی در سال گذشته و تعداد بستری ها دیده شد و ارتباطی با تعداد ائوزینوفیل و total IgE دیده نشد.

بحث

نتایج بیانگر ارتباط معکوس سطح ویتامین D و آسم می باشد. داده های ما تحقیقات بیشتر جهت اثبات نقش بالقوه ویتامین D در آسم و آلرژی را پیشنهاد می کند..

کلمات کلیدی: آسم، آلرژی، ویتامین D

فهرست مطالب

عنوان	صفحه
چکیده فارسی	الف
فهرست مطالب	ب
مقدمه	۱
کلیات و اپیدمیولوژی	۲
پاتوژنز	۳
علت ها و ریسک فاکتور های آسم	۱۱
نقش ویتامین D در آسم	۱۶
سنتز و متابولیسم ویتامین D	۱۷
عملکرد های ویتامین D	۲۰
ژنتیک	۲۱
ویتامین D و سیستم ایمنی	۲۲
ویتامین D و عضلات صاف برونشی	۲۷
ویتامین D و عفونت	۲۸
ویتامین D و مقاومت استروئیدی	۲۹

۳۱	ویتامین D و شروع آسم
۳۲	ویتامین D و کنترل آسم
۳۴	بیان مساله
۳۸	اهداف
۳۹	فصل دوم: مروری بر متون
۴۳	فصل سوم: مواد و روش کار
۴۵	فصل چهارم: نتایج
۵۵	فصل پنجم: بحث و نتیجه گیری
۶۰	منابع
۷۵	چکیده انگلیسی
۷۶	مقاله

کلیات ۱-۱

آسم یکی از شایع ترین بیماری های مزمن در جهان است که هم کودکان و هم بزرگسالان را درگیر می کند اما در عین حال هنوز مطالعات زیادی در جهت شناخت علت های آسم در حال انجام است.(۱)

مشخصه آسم التهاب راه های هوایی ، واکنش بیش از حد راه های هوایی و انسداد قابل برگشت جریان هوا می باشد. مکانیسم التهاب در آسم می تواند حاد، تحت حاد و مزمن باشد.ادم راه های هوایی و ترشح موکوس به انسداد راه های هوایی و واکنش برونش ها کمک می کند.شواهدی مبنی بر اینفیلتراسیون ائوزینوفیلی و سلول های تک هسته ای و افزایش ترشح موکوس و از بین رفتن اپی تلیوم سنگفرشی وهایپرپلازی عضلات صاف و تغییر شکل راه های هوایی در جریان آسم وجود دارد.(۲و۳)

تنگ شدن مجاری هوایی معمولاً قابل بهبود است ولی در بعضی از بیماران مبتلا به آسم مزمن احتمال انسداد بدون بازگشت مجاری هوایی وجود دارد.شیوع جهانی رو به افزایش آسم و بار زیادی که به بیماران تحمیل می شود و هزینه

های بالای مراقبت های سلامتی منجر شده است که تحقیقات زیادی روی مکانیسم و درمان این بیماری صورت گیرد.(۴)

اپیدمیولوژی

آسم یکی از شایع ترین بیماری مزمن در جهان است و اخیرا حدود ۳۰۰ میلیون نفر را درگیر نموده است. میزان شیوع آسم در کشور های توسعه یافته طی ۳۰ سال گذشته افزایش یافته است اما به نظر می رسد که این روند تثبیت گشته است و حدود ۱۰-۱۲ درصد بالغین و ۱۵ درصد کودکان تحت تاثیر این بیماری قرار گرفته اند. طبق گزارش سازمان جهانی بهداشت سالانه ۱۵ میلیون ناتوانی و ۲۵۰۰۰۰ مورد مرگ ومیر ناشی از آسم وجود دارد.(۵)

در کشور های در حال توسعه که شیوع آسم خیلی پایین تر بوده است میزان بروز رو به افزایشی دیده شده است به نظر می رسد با شهر نشینی مرتبط باشد. در زمان مشا بهی میزان شیوع اتویی و سایر بیماری های آلرژیک افزایش یافته است. این موضوع بیانگر این است که دلایل این روند افزایشی به احتمال زیاد سیستمیک است و فقط مربوط به ریه ها نمی باشد. این مشاهدات اپیدمیولوژیک نشان می دهد می دهند که در جامعه بیشتر افراد احتمالا به علت

داشتن استعداد ژنتیکی تحت تاثیر آسم قرار خواهند گرفت. بیشتر افراد مبتلا به آسم در کشور های پیشرفته آتوپیک هستند و نسبت به مایت، گرد و غبار و سایر آلرژن های محیطی حساسیت دارند.

آسم می تواند در هر سنی وجود داشته باشد و پیک سنی آن در ۳ سالگی است. در کودکی میزان ابتلای مردان نسبت به زنان ۲ به ۱ است ولی این نسبت جنسی در بزرگسالی یکسان می شود. عقیده رایجی که می گوید آسم بعد از رشد در بچه ها از بین می رود تا حدی توجیه شده است. مطالعات طولانی مدت که بچه ها را تا وقتی که به ۴۰ سالگی برسند پیگیری کرده است بیانگر این مطلب می باشد که در بسیاری از افراد مبتلا طی بلوغ علائم آسم از بین می رود ولی در بعضی افراد طی بزرگسالی آسم باز خواهد گشت به خصوص در کودکانی که علائم مداوم و آسم شدید داشته اند (۴)

شیوع آسم در دوران کودکی و پیری به علت پایین بودن عملکرد ریوی و پاسخدهی بیشتر راه های هوایی زیاد می باشد. (۶)

پاتوژنز

آسم با نوع خاصی از التهاب مزمن مجاری هوایی تحتانی همراه می باشد. یکی از اهداف اصلی درمان کاهش میزان این التهاب می باشد.

پاتولوژی آسم توسط انجام اتوپسی ریه در بیمارانی که در اثر آسم فوت شده اند و یا بیوپسی های برونشیال در بیمارانی که معمولا آسم خفیف دارند شناخته شده است. موکوس راه هوایی توسط ائوزینوفیل های فعال و لنفوسیت ها اینفیلتره می شود و ماست سل های موکوسی نیز فعال می شوند. شدت التهاب به میزان کمی به شدت بیماری بستگی دارد و ممکن است در بیماران آتوپیک بدون علائم آسم هم دیده شوند. التهاب توسط درمان با کورتیکواستروئیدهای استنشاقی کاهش می یابد. یک یافته شاخص ضخیم شدن غشای پایه به واسطه ی رسوب کلاژن ساب اپی تلیال است. این ویژگی هم چنین در بیماران مبتلا برونشیت ائوزینوفیلیک که با سرفه مراجعه می کنند و مبتلا به آسم نیستند ، مشاهده می شود. ضخیم شدن غشای پایه می تواند نشانگر التهاب ائوزینوفیلی مجاری هوایی باشد، چرا که ائوزینوفیل ها فاکتور های فیبروزنیک آزاد می کنند. اپی تلیوم اغلب ریزش می کند و یا شکننده می شود و میزان اتصال آن به

دیواره ی مجاری هوایی کاهش می یابد،سلول های اپی تلیوم لومن هم زیاد خواهد شد.دیواره ی مجاری هوایی ممکن است ضخیم و ادماتو شود (به ویژه در آسم کشنده)(۴)

التهاب

در موکوس تنفسی از نای تا برونشیول های انتهایی التهاب وجود دارد ولی غلبه با التهاب در برونش ها می باشد. (مجاری هوایی غضروفی) تحقیق قابل استنادی،اجزای اصلی سلولی التهاب را مشخص کرده است. ولی هنوز درباره ی چگونگی تداخل اثر سلول های التهابی و نحوه ی تبدیل التهاب به علائم آسم اطمینانی وجود ندارد.شواهد خوبی مبنی وجود ارتباط بین الگوی خاص التهاب مجاری هوایی در آسم و پاسخ دهی بیش از مجاری هوایی در دست می باشد.الگوی التهاب در آسم ویژگی بارز بیماری های آلرژیک می باشد و سلول های التهابی مشابه سلول های موجود در موکوس بینی در هنگام رینیت در آن دیده می شود.اگر چه بیشترین توجه به تغییرات التهابی حاد در آسم معطوف شده است ،اما این شرایط مزمن می باشد و التهاب طی سال ها در این بیماران تداوم داشته است.مکانیسم درگیر در تداوم التهاب هنوز به درستی شناخته

نشده اند. دوره های التهاب حاد به این التهاب مزمن افزوده می شوند و در شدت گرفتن آسم مسئول می باشند. بسیاری از سلول های التهابی بدون این که هیچ سلول کلیدی غالبی وجود داشته باشد، در آسم درگیر می باشد. (۴)

ماست سل ها

ماست سل ها در آغاز پاسخ های منقبض کننده ی برونشی به آلرژن ها و بسیاری از محرک های دیگر نظیر ورزش و هایپرونتیلیسیون ، مهم می باشد. در بیوپسی از بیماران مبتلا به آسم، ماست سل ها به لایه ی عضلانی صاف مجاری هوایی محدود می شوند، ماست سل ها در افراد معمولی و یا بیماران مبتلا به سرفه ی ائوزینوفیلی مشاهده نمی شوند. ماست سل ها توسط آلرژن ها (به واسطه ی مکانیسم وابسته به IGE و اتصال نوع خاصی از IGE به ماست سل ها که آنها را به فعال شدن حساس تر می کند) فعال می شوند. اهمیت IGE در پاتوفیزیولوژی آسم توسط مطالعات بالینی که به وسیله آنتی بادی های Anti- IGE انسانی انجام گرفته اند. مشخص شده است (این آنتی بادی ها مانع اثرات وابسته به IGE می شوند، علائم آسم را کم می کنند و از تشدید آن جلوگیری

می کنند) در هر حال در مورد نقش در بیشتر وقایع مزمن التهابی آلرژیک اطمینان زیادی وجود ندارد. ماست سل ها مدیاتورهای منقبض کننده ی برونشی متعددی نظیر هیستامین و لوکوترین های سیستمین و نیز سایتو کاین های فراوان، کموکاین ها، فاکتور های رشد و نوروتروفین ها را آزاد می کنند. (۴)

ماکروفاژها و سلول های دندریتیک

ماکروفاژها (که از مونوسیت های خون منشا می گیرند) ممکن است در مجاری هوایی در آسم جا به جا شوند و توسط آلرژن به واسطه ی رسپتورهای IGE با تمایل پایین فعال شوند (FC RII). ماکروفاژها ظرفیت آغاز یک نوع پاسخ التهابی با آزاد کردن الگوی مشخص از سایتوکاین ها دارند، ولی این سلول ها هم چنین مدیاتور های ضد التهابی مثل IL-10 را آزاد می کنند و نقش آنها در آسم نا مطمئن است.

سلول های دندریتیک سلول های تخصص یافته ی شبیه ماکروفاژها هستند که در اپی تلیوم مجاری هوایی قرار دارند و سلول هاب عرضه کننده ی آنتی ژن می باشند. سلول های دندریتیک آلرژن ها را برداشت کرده، آنها را به پپتید ها فراوری می کنند و بعد به گره های لنفی مهاجرت می کنند. در اینجا

پپتید های آلرژیک را به لنفویست های T غیر متعهد عرضه می کنند تا تولید لنفوسیت های T مخصوص آلرژن برنامه ریزی شود.

سلول های دندریتیک نا بالغ در لوله ی تنفسی تمایز سلول TH2 را سبب می شود و برای ارتقا پاسخ نرمال و مسلط سلول TH1 نیاز به سایتوکاین هایی نظیر IL-12 و TNF- α دارند.(۴)

اُوزینوفیل ها

اینفیلتراسیون اُوزینوفیلی یک ویژگی بارز مجاری هوایی آسماتیک است.استنشاق آلرژن ها منجر به افزایش چشمگیر اُوزینوفیل های فعال شده در زمان واکنش تاخیری در مجاری هوایی می شود.اُوزینوفیل ها از طریق آزاد کردن پروتئین های بازی و رادیکال های آزاد مشتق از اکسیژن با پاسخ دهی بیش از حد مجاری هوایی مرتبط ، می باشند.اجتماع اُوزینوفیل ها به علت اثرات متقابلی که بین مولکول های چسبندگی وجود

دارد،مهاجرت به ساب موکوزا تحت هدایت کموکاین ها و فعالیت متعاقب و بقای طولانی آنها، منجر به چسبندگی اُوزینوفیل ها به سلول های اندوتلیال عروقی در چرخه گردش خون مجاری هوایی می شود.آنتی بادی های بلاک کننده

IL-5 باعث کاهش زیاد و طولانی ائوزینوفیل های جریان خون و خلط می شود و بنابراین نقش محوری ائوزینوفیل ها در آسم را زیر سوال می برند. علاوه بر این ، التهاب ائوزینوفیلی در بیماران مبتلا به سرفه ی مزمن که هیچ ویژگی بالینی مبنی بر آسم ندارند ، نیز دیده می شوند.(۴)

نوتروفیل ها

افزایش تعداد نوتروفیل ها ی فعال شده در خلط و مجاری هوایی بعضی بیماران در جریان آسم شدید و فازهای وخامت بیماری دیده شده است، اگر چه حتی نسبتی از بیماران مبتلا به آسم ملایم یا خفیف نیز دارای غلبه ی نوتروفیلی می باشند. نقش نوتروفیل ها در آسم (انواعی که به اثرات ضد التهابی کورتیکو استروئید ها مقاوم می باشند) تاکنون ناشناخته است.(۴)